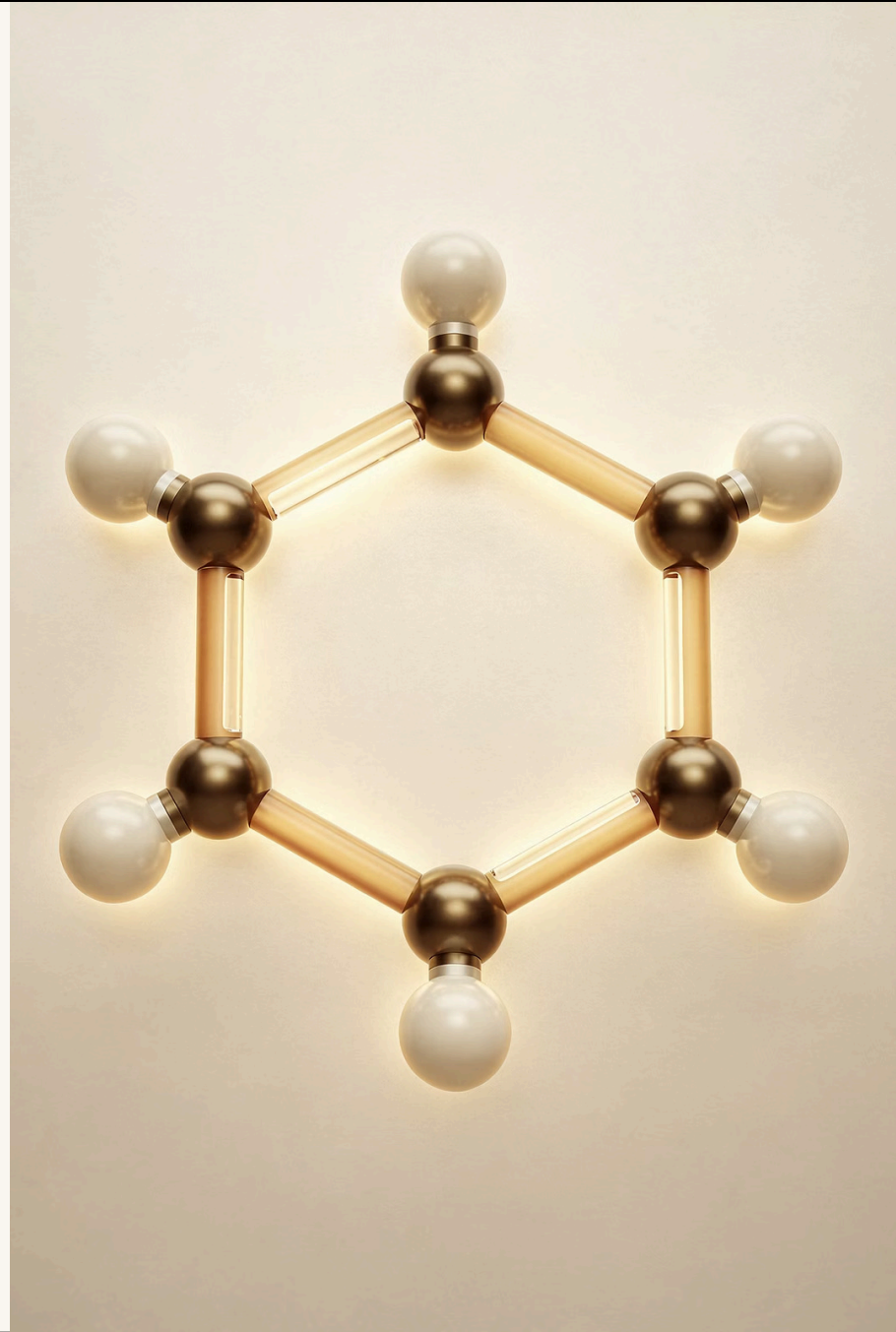
Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme (EAS)

Ders Sunumu

Teradigma



Benzen: Hayatın Moleküler İskeleti

Benzen (C6H6) — altı karbon atomunun kusursuz altıgen dizilimi

Biyolojik Temel

DNA bazları, nörotransmitterler, hormonlar: hepsi aromatik halkalar üzerine inşa edilmiş

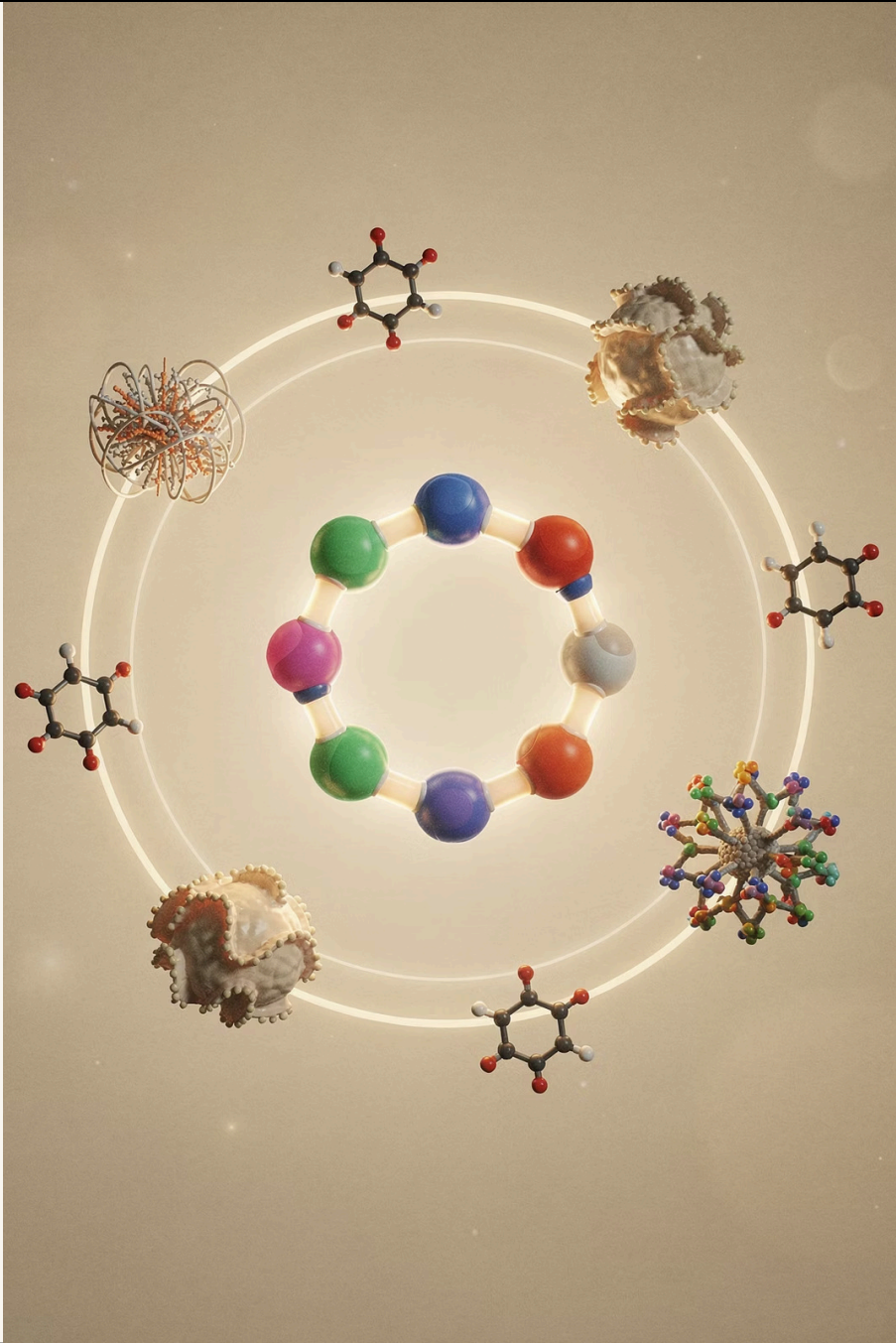
Çift Özellik

Bu halkalar hem **yıkılmayacak kadar kararlı**, hem de gerektiğinde değişime açık olmalı

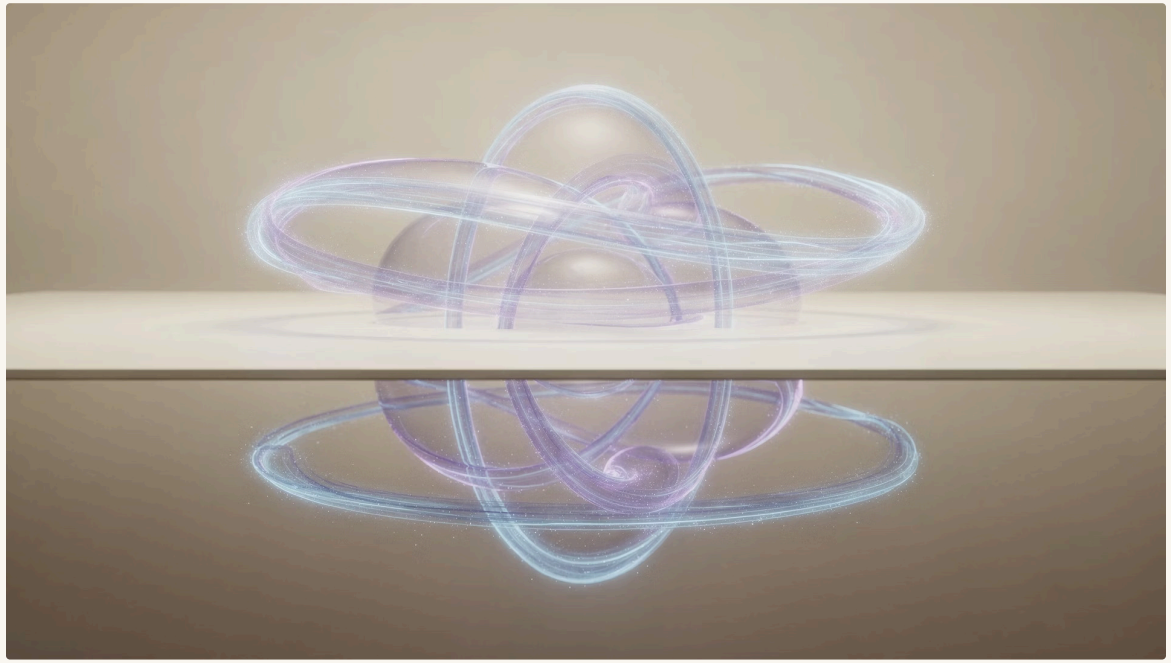
Buluşma Noktası

İki zıt ihtiyacın birleşim noktası: EAS mekanizması

> 💭 Kararlılık ile değişim aynı anda nasıl sağlanır? Bu dengeyi kim kurmuştur?



sp^2 Hibritleşmesi ve Delokalizasyon



sp^2 Hibritleşmesi

Her karbon atomu **sp^2 hibritleşmesi** yapmış; 120°'lik açılarla düzlemsel sigma bağları kurar

p-Orbital Örtüşmesi

Her karbonun p-orbitali yan yana örtüşerek halkanın altında ve üstünde kesintisiz bir elektron bulutu oluşturur

Delokalizasyon

Bu altı elektron belirli bir karbona ait değildir; tüm halka boyunca serbestçe dolaşır — **delokalizasyon**

Rezonans Enerjisi: 150 kJ/mol'lük Zırh

Benzenin hidrojenasyon ısısı, teorik "siklohekzatrien" yapısından çok daha düşük çıkar

Rezonans Enerjisi

Aradaki fark: **150 kJ/mol** — rezonans (delokalizasyon) enerjisi

Termodinamik Bariyer

Bu enerji, halkanın kimyasal reaksiyonlara karşı termodinamik bariyerini oluşturur

Neden Katılma Değil?

Alkenler katılma reaksiyonuna girerken benzen bu yoldan kaçınır: sp^3'e geçiş delokalizasyonu bozar, 150 kJ/mol kaybedilir

> 💭 Atomlar bu enerji bariyerini kendileri mi hesapladı? Yoksa bu ölçü önceden mi belirlendi?

Neden "Yer Değiştirme"?

Katılma Reaksiyonu Yolu

Katılma reaksiyonu → sp^3 oluşur → düzlemsellik bozulur → aromatiklik yok olur → 150 kJ/mol kaybı

Seçilmiş Yol

Aromatik sistemler için **seçilmiş** yol: sübstitüsyon (yer değiştirme)

Sonuç

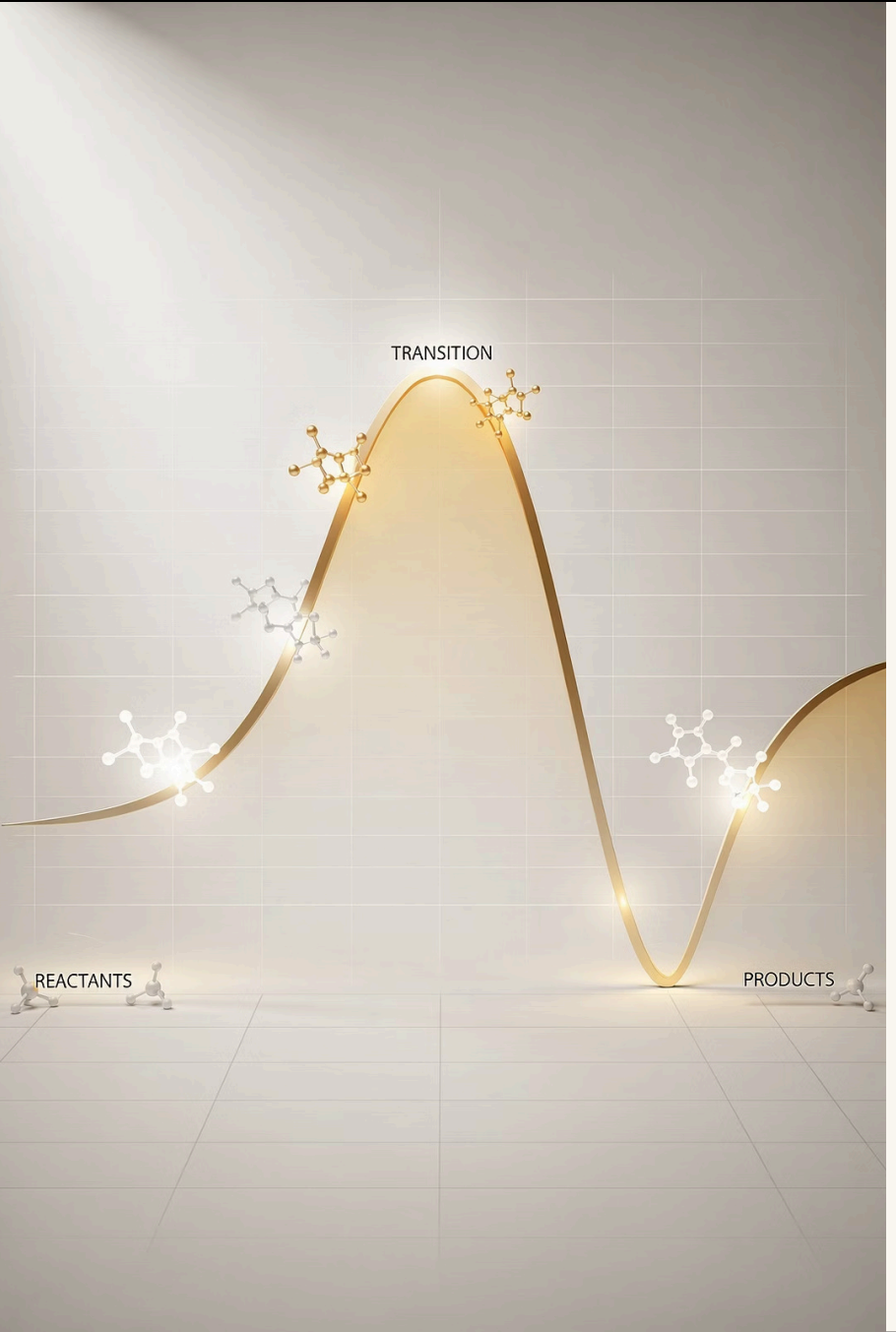
Halkanın bütünlüğü korunur, bir H çıkar, bir E girer

Bu seçim rastgele değil; termodinamiğe kodlanmış bir zorunluluktur.

EAS: İki Basamaklı Kontrollü Süreç

⚠ **Basamak 1 — Arenyum İyonu Oluşumu (yavaş)**
Pi elektron bulutu elektrofil E^+'e nükleofilik atak yapar → yeni sigma bağı kurulur → elektrofilin bağlandığı karbon sp^3'e döner → aromatiklik geçici olarak bozulur

Basamak 2 — Deprotonasyon (hızlı)
Ortamdaki baz sp^3 karbonundaki H'yi koparır → elektron çifti halkaya döner → sp^2 yeniden oluşur → aromatiklik ihya edilir



Hız Belirleyen Basamak ve Enerji Profili

1

En Yüksek Enerji Noktası

Arenyum iyonu oluşumu: reaksiyonun en yüksek enerji noktası (Geçiş Hali 1 / TS1)

2

Hız Belirleyen Basamak

Aktivasyon enerjisi (Ea) yüksek → reaksiyon yavaş ilerler → bu basamak **hız belirleyen**

3

Arenyum İyonu

Karbokatyon, aromatik değil; pozitif yük beş karbon üzerinde rezonansla dağıtılır

> 💭 Bu "kilitli kapı" herkes için açık değil — yalnızca doğru enerji ve geometriye sahip "anahtar" moleküller girebilir.

Re-aromatizasyon: Sistemin Kendini Onarması

01

Proton Ayrılması

Proton ayrıldığında C-H bağının elektron çifti halkaya geri döner

02

sp^2 Yeniden Oluşumu

Karbon yeniden sp^2 → halka düzlemselliği geri kazanılır **→ 150 kJ/mol'lük rezonans enerjisi yeniden tesis edilir**

03

Hızlı Tamamlanma

Bu basamağın aktivasyon enerjisi çok düşük → son derece hızlı

Sistem "bozulup yok olmak" için değil, daha işlevsel bir hale gelerek **düzeni korumak** için tasarlanmıştır.

Regioselektivite: Moleküler Trafik Kuralları

Halkada halihazırda bir grup (sübstitüent) varsa, yeni grubun nereye gireceği rastgele değildir.

Aktive Edici Gruplar

-OH, -NH2, -OCH3, -CH3

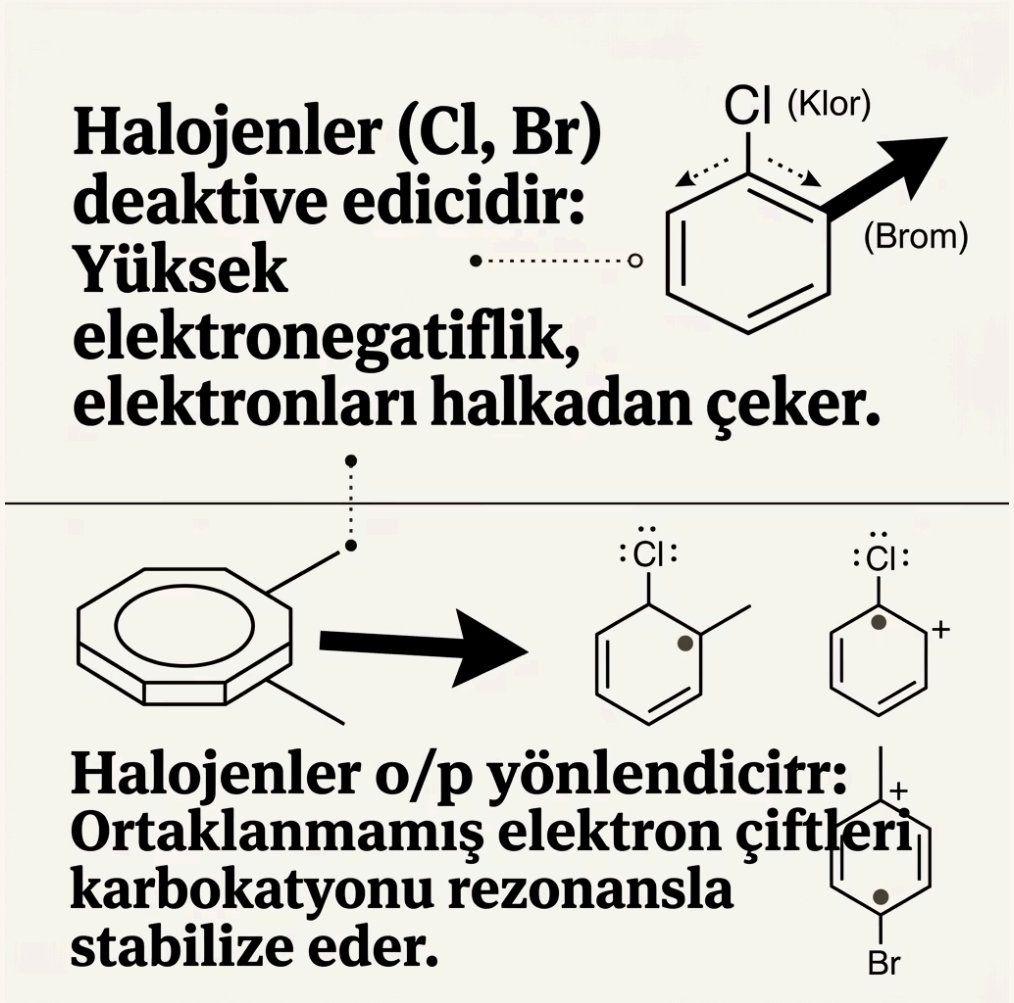
Halkaya elektron pompalar → orto/para konumlarını aktive eder

Deaktive Edici Gruplar

-NO2, -COOH, -CN

Halkadan elektron çeker → meta konumu en kararlı liman olur

Halogenlerin İstisnai Durumu



Klor (-Cl), Brom (-Br):

Deaktive Edici Etki

Yüksek elektronegativite → halkadan elektron çeker → **deaktive edici**

Orto/Para Yönlendirici Etki

Üzerindeki elektron çiftleri → rezonansla karbokatyonu stabilize eder → **orto/para yönlendirici**

Deaktive edici olmalarına rağmen orto/para yönlendiren halojenler, sistemdeki ince ayarın somut bir göstergesidir.

Yeşil Kimya — Derin Ötektik Çözücüler (DES)

2024 — Martí ve ekibi (RSC Sustainability):

Toksik Olmayan Bileşenler

Kolin klorür + üre gibi toksik olmayan bileşenlerden oluşan DES'ler, oda sıcaklığında sıvı halde

Çift İşlev

EAS reaksiyonlarında hem çözücü hem katalizör olarak görev alır

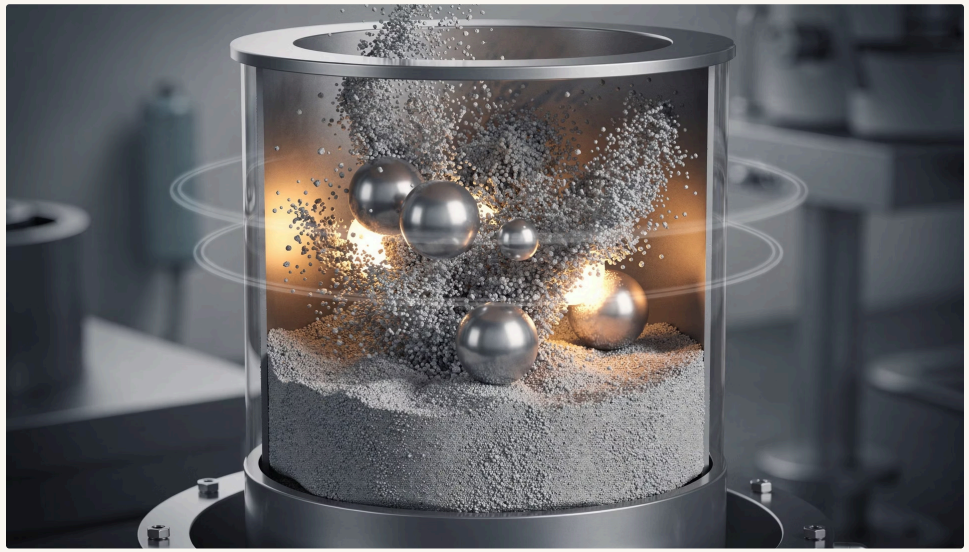
Yüksek Verim

İndol türevi sentezlerde: **%97 verim**, **%94.7 atom ekonomisi**

Güvenli Süreç

Tehlikeli çözücü ve asit kullanımı minimuma iner

Yeşil Kimya — Mekanokimya



2025 — Valsamidou ve ekibi (Green Chemistry):

01

Geleneksel Sorun

Aromatik nitrolama reaksiyonu: normalde tehlikeli H_2SO_4/HNO_3 karışımı gerektirir

02

Yeni Yöntem

Katı fazda, **bilyeli öğütme (ball milling)** tekniğiyle gerçekleştirilebilir

03

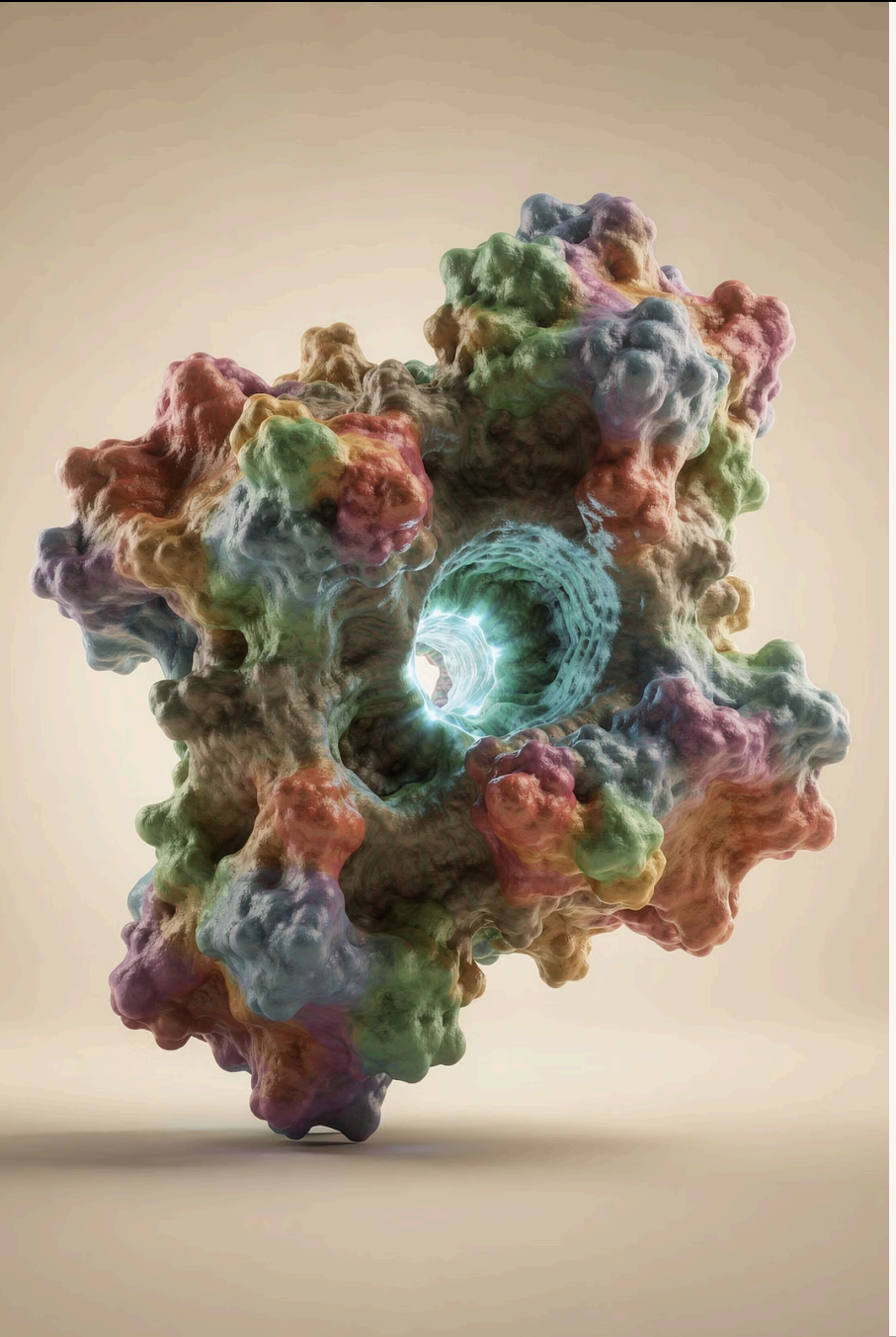
Mekanizma

Sakkarin türevi katı nitrolama ajanı + mekanik kuvvet → benzen halkasına nitro grubu

04

Çevresel Kazanım

Tehlikeli atık havuzları oluşmaz; enerji verimliliği artar



Yapay Enzim Mühendisliği — SNAr1.3

2025 — Anthony Green ve ekibi, Manchester Üniversitesi (Nature):

Tasarım

Doğada bulunmayan SNAr reaksiyonunu gerçekleştiren yapay bir enzim tasarlandı

Optimizasyon

4000'den fazla varyasyon arasından optimize edildi

Çalışma Koşulları

Su içinde, oda sıcaklığında çalışır; toksik çözücü gerektirmez

Hassas Seçicilik

Aktif bölgedeki Arg124 ve Asp125 amino asitleri, substratı tam gereken pozisyonda tutar → yalnızca istenen kiral ürün oluşur

Geleneksel ve Modern EAS Yöntemleri

Özellik	Geleneksel (Asit Katalizi)	Yeşil Kimya (DES / Mekanokimya)	Biyokataliz (Enzimler)
Çözücü	Uçucu toksik çözücüler	Biyobozunur sıvılar veya çözücüsüz katı faz	Su bazlı fizyolojik ortam
Katalizör	Aşındırıcı asitler (H_2SO_4, $AlCl_3$)	Geri dönüştürülebilir katalizörler	—
Sıcaklık	Yüksek sıcaklık	Oda sıcaklığı	25–37°C
Atık	Yüksek atık miktarı	Çok düşük atık	Minimum atık
Seçicilik	Düşük/orta seçicilik	—	Mükemmel regioselektif ve stereoselektif seçicilik

Koruma ve İzin Dengesi: Kilitli Kapı

Bariyer Olmasaydı

150 kJ/mol'lük enerji bariyeri olmasaydı:

- Adenin, guanin, sitozin, timin bazları en ufak UV ışınında yapısını yitirirdi
- Genetik kod silinir, proteinler işlevsiz kalırdı

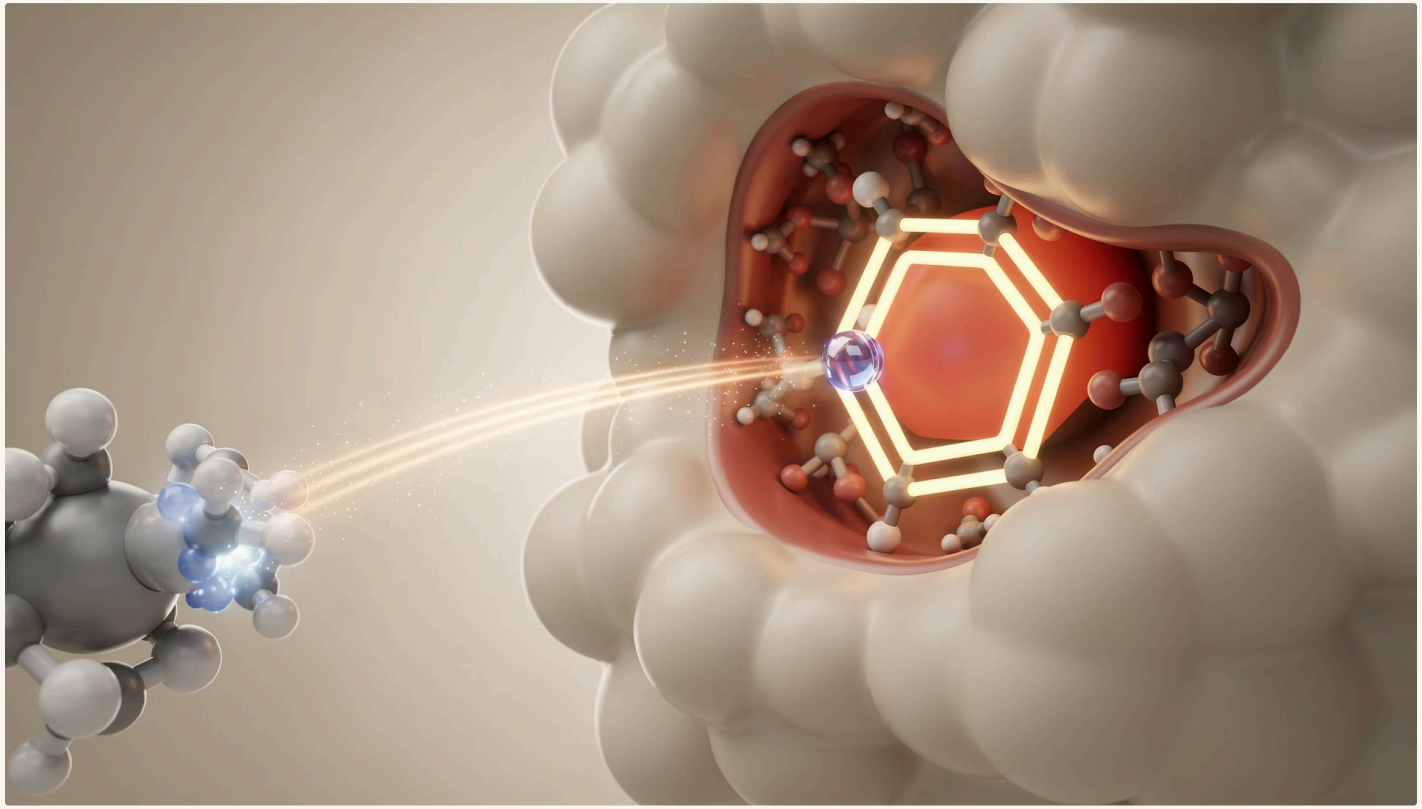
Bariyer Mutlak Kapalı Olsaydı

Bu bariyer mutlak kapalı olsaydı:

- Tiroksin, dopamin, adrenalin sentezlenemezdi

EAS, bu iki zıt ihtiyacın buluştuğu hikmetli kapıdır — yalnızca uygun elektrofil/enzim bu kapıyı açabilir, değişim yapılır, kapı yeniden kilitlenir.

Fail Değil Alet: Tiroid Peroksidaz (TPO)



Tiroksin (T4) sentezi için iyot, tiroglobulin proteini üzerindeki tirozin halkalarına bağlanmalı:

> 💭 Şuursuz atomlardan oluşan bir protein yumağı, vücudun metabolik ihtiyacını nasıl "bilip" iyotu tam gereken yere monte eder?

01

Aktivasyon

TPO enzimi iyodür (I^-) iyonunu reaktif forma dönüştürür

02

Konumlandırma

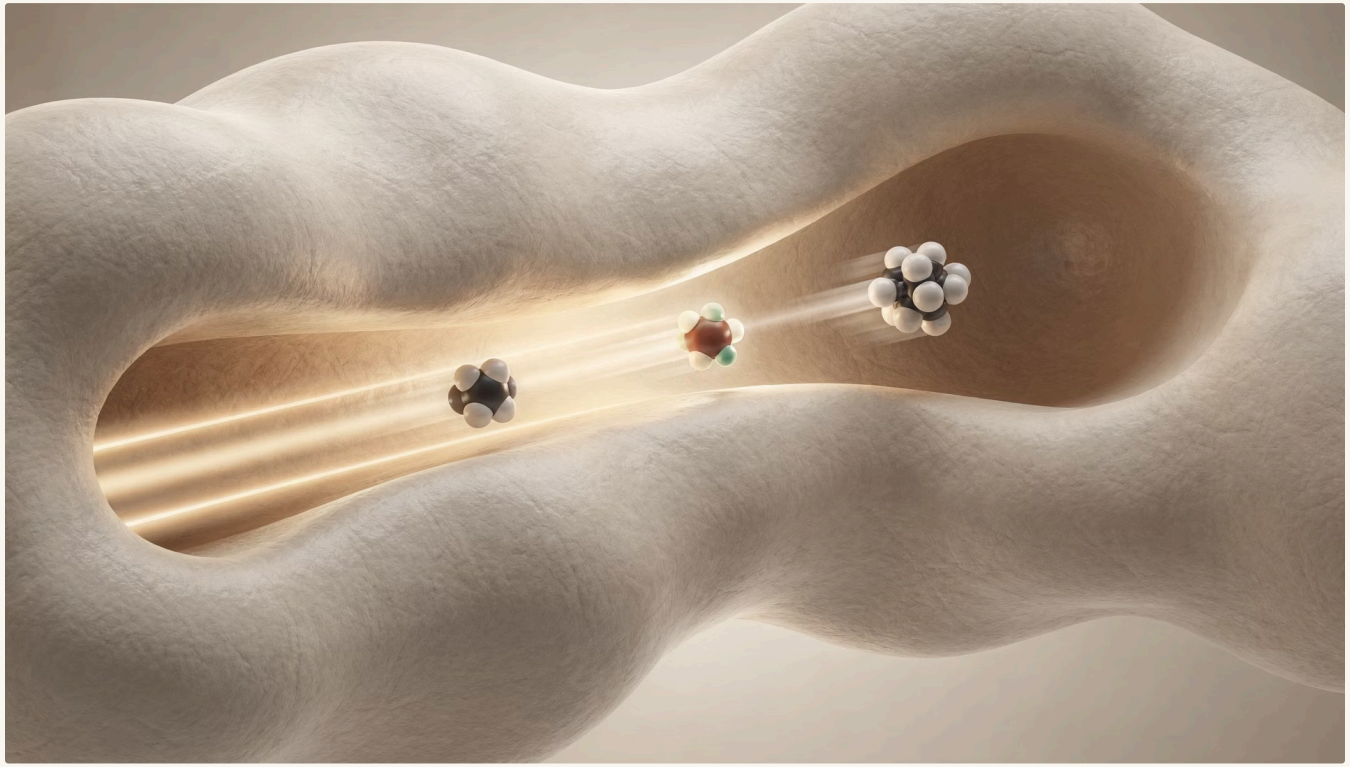
Tirozin halkasını aktif bölgesinde belirli bir açıyla tutar → iyot yalnızca **orto konumuna** (3. ve 5. karbon) takılır

03

Birleştirme

İki iyotlu halkanın birleşimi (coupling) da aynı enzim tarafından, aynı seçicilikle gerçekleştirilir

Uzaysal Kontrol: Enzim İçindeki Tünel



Flavin bağımlı halojenazlar (PrnA, RebH) triptofanı klorlarken:

> 💭 Görme yetisi olmayan atomlar, kendi içlerinde bir tünel açmayı, tünelin ucuna hedefi yerleştirmeyi nasıl "akıl" etmiştir?

Reaktif Kaynak Üretimi

Reaktif klor kaynağı (HOCl) üretildiği yer ile triptofanın tutulduğu yer arasında **~10 Angstrom uzunluğunda** proteinin içinden geçen bir tünel inşa edilmiş

Hassas Teslimat

HOCl bu tünelden geçirilerek hedef karbon atomunun (örn. C7) tam karşısına çıkarılır

Uzaysal Kontrol

Literatürdeki adı: **"Uzaysal Kontrol" (Through-space control)**

Hammadde ve Sanat: Dopamin Örneği

Tirozin Hidroksilaz (TH) enzimi, tirozin halkasına bir hidroksil grubu ekler → L-DOPA → **Dopamin**

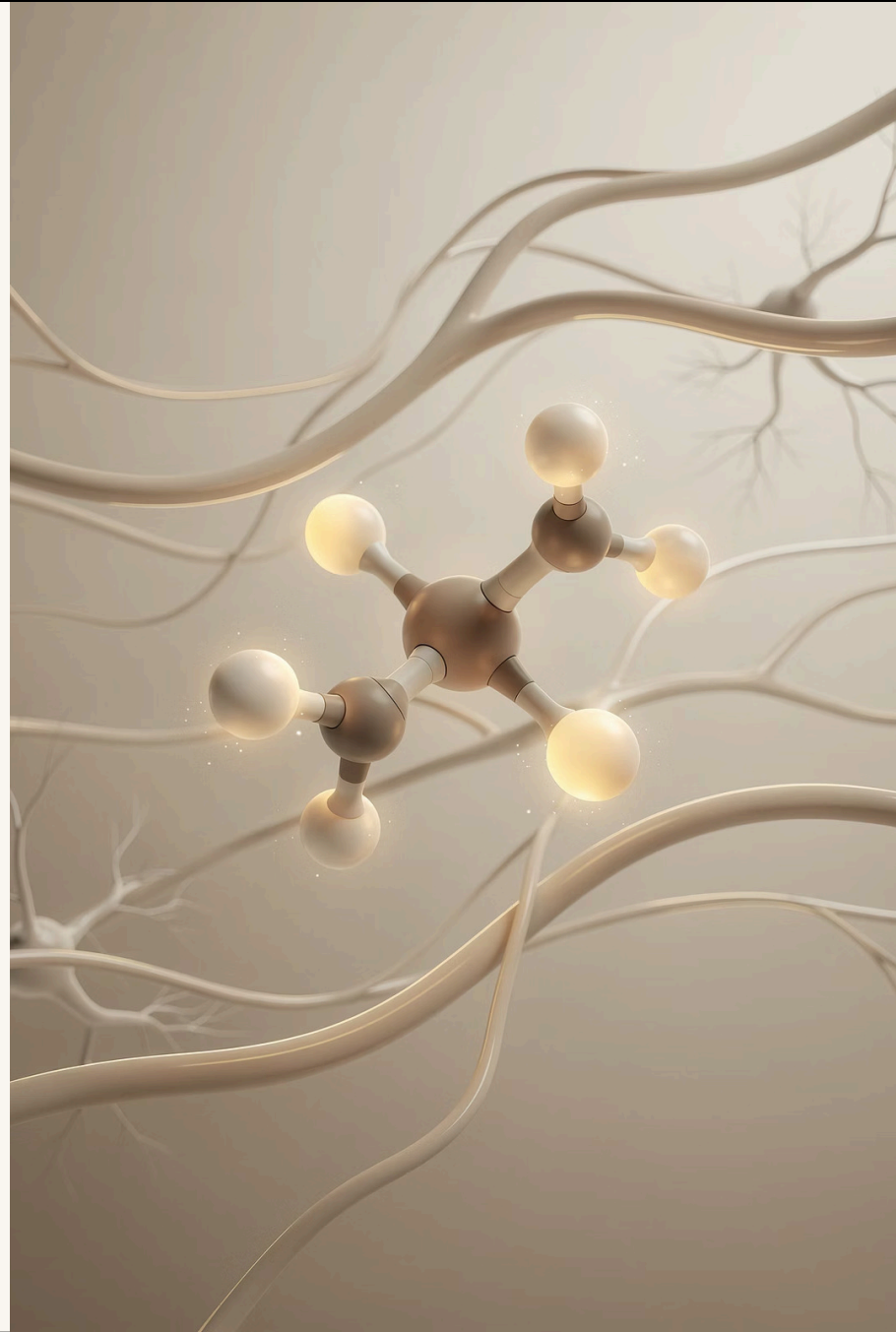
Hammadde

C, H, O, N atomları — bunların tek tek kendisinde "mutluluk" yoktur

Eser

Bu atomlar belirli geometride dizildiğinde, canlıda maddede bulunmayan duygu halleri tetiklenir

> Nasıl ki mürekkep damlaları taşıdıkları şiirsel anlamı kendileri üretemez ve bir şaire işaret ederse; dopamin molekülü de o etkileri kendi şuuruyla oluşturamaz.



Özet: EAS Mekanizmasının Bütüncül Resmi

Aromatikliğin Temeli

sp^2 hibritleşmesi, delokalizasyon, 150 kJ/mol rezonans enerjisi

EAS Adımları

Arenyum iyonu (hız belirleyen) → deprotonasyon → re-aromatizasyon

Seçicilik

Mevcut sübstitüentin elektronik yapısı orto/meta/para yönlendirmeyi belirler

Modern Uygulamalar

DES, mekanokimya, SNAr1.3 — aynı mekanizmanın daha verimli ve çevre dostu kullanımı

Biyolojik İşleyiş

TPO, halojenazlar, TH — enzimler birer alet; her adım hassas bir plan dahilinde işletilmekte